



Значение сигнального пути Notch в модуляции дифференцировки основных популяций Т-лимфоцитов у больных инфильтративным туберкулезом легких

А. Е. САНИНА¹, В. А. СЕРЕБРЯКОВА¹, О. И. УРАЗОВА¹, А. А. ГАДЖИЕВ¹, Е. П. СТЕПАНОВА²,
Т. Е. КОНОНОВА¹

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск, РФ

² ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр» МЗ РФ, г. Томск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить модулирующее влияние сигнального пути Notch на дифференцировку Th1- и Th2-лимфоцитов в условиях *in vitro* у больных инфильтративным туберкулезом легких.

Материалы и методы. Исследование включало 14 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. Мононуклеарные лейкоциты выделяли из крови методом градиентного центрифугирования. В инкубационную среду вносили только антигены микобактерий туберкулеза в виде белка CFP10-ESAT6 или совместно с ингибитором γ -секретазы DAPT (5 мкМ/л или 10 мкМ/л). Клетки культивировали 72 ч. в полной питательной среде при 5% CO₂ и 37°C. Количество Th1- и Th2-лимфоцитов определяли методом проточной цитофлуориметрии путем оценки экспрессии рецептора CD4 и внутриклеточных транскрипционных факторов T-bet и GATA-3.

Результаты. Стимуляция клеток белком CFP10-ESAT6 сопровождалась увеличением числа Th1- и Th2-лимфоцитов только у больных с туберкулезом легких, устойчивым к изониазиду + рифампицину. Добавление в инкубационную среду DAPT в концентрации 10 мкМ/л у этих пациентов приводило к повышению количества Th1-лимфоцитов и уменьшению Th2-лимфоцитов. У больных туберкулезом легких с чувствительностью к изониазиду + рифампицину регистрировалось только снижение числа Th2-лимфоцитов. Во всех группах обследуемых подавление сигнального пути Notch приводило к повышению индекса Th1/Th2 относительно Th1/Th2 при стимуляции антигенами CFP10-ESAT6.

Ключевые слова: туберкулез легких, Notch-сигнальный путь, лимфоциты.

Для цитирования: Санина А. Е., Серебрякова В. А., Уразова О. И., Гаджиев А. А., Степанова Е. П., Кононова Т. Е. Значение сигнального пути Notch в модуляции дифференцировки основных популяций Т-лимфоцитов у больных инфильтративным туберкулезом легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С. 34–39. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-34-39>

Significance of the Notch Signaling Pathway in Modulating the Differentiation of Main T-Lymphocytes Populations in Patients with Infiltrative Pulmonary Tuberculosis

А. Е. SANINA¹, V. A. SEREBRYAKOVA¹, O. I. URAZOVA¹, A. A. GADZHIEV¹, E. P. STEPANOVA²,
T. E. KONONOVA¹

¹ Siberian State Medical University, Russian Ministry of Health, Tomsk, Russia

² Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center, Russian Ministry of Health, Tomsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the modulating effect of the Notch signaling pathway on differentiation of Th1 and Th2 lymphocytes *in vitro* in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis.

Subjects and Methods. 14 new patients with infiltrative pulmonary tuberculosis were enrolled in the study. Mononuclear leukocytes were isolated from blood by gradient centrifugation. Only Mycobacterium tuberculosis antigens in the form of the CFP10-ESAT6 protein or together with γ -secretase inhibitor DAPT (5 μ M/l or 10 μ M/l) were added to the incubation medium. Cells were cultured for 72 h in a complete nutrient medium with 5% CO₂ at 37°C. Counts of Th1 and Th2 lymphocytes were determined by flow cytometry by evaluating the expression of CD4 receptor and intracellular transcription factors T-bet and GATA-3.

Results. Cell stimulation with the CFP10-ESAT6 protein was accompanied by increasing number of Th1 and Th2 lymphocytes only in patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid + rifampicin. Adding DAPT at the concentration of 10 μ M/L to the incubation medium in these patients led to the growing number of Th1 lymphocytes and decrease in Th2 lymphocytes. In pulmonary tuberculosis patients who were susceptible to isoniazid + rifampicin, only decrease in the number of Th2-lymphocytes was registered. In all groups of subjects, suppression of the Notch signaling pathway led increase in the Th1/Th2 index versus Th1/Th2 stimulated with CFP10-ESAT6 antigens.

Key words: pulmonary tuberculosis, Notch signaling pathway, lymphocytes.

For citations: Sanina A. E., Serebryakova V. A., Urazova O. I., Gadzhiev A. A., Stepanova E. P., Kononova T. E. Significance of the Notch signaling pathway in modulating the differentiation of main T-lymphocytes populations in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. Vol. 101, no. 4, pp. 34–39 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-34-39>

Для корреспонденции:

Санина Алина Евгеньевна
E-mail: beresneva0307@gmail.com

Correspondence:

Anna E. Sanina
Email: beresneva0307@gmail.com

Введение

Ключевым фактором, определяющим возможность развития и характер течения туберкулеза у человека, является состояние систем врожденного и приобретенного иммунитета [1, 12, 15]. Формирование протективного иммунного ответа при туберкулезе сопряжено с дифференцировкой и пролиферацией Т-лимфоцитов хелперов типа 1 (Th1) [8, 12, 16]. Преобладание Т-лимфоцитов хелперов типа 2 (Th2), контролирующих гуморальное звено иммунитета, негативно отражается на течении заболевания, что обуславливает замедленную регрессию специфических изменений в тканях и сохранение активности туберкулезного процесса [16, 17]. Сложный процесс регуляции селекции Th1- и Th2-лимфоцитов осуществляется путем лиганд-рецепторных взаимодействий, продукции хемокинов, ключевых цитокинов (IFN γ , TNF α , IL-4, IL-12, IL-27 и др.) и функционированием внутриклеточных молекулярных механизмов, определяющих направление дифференцировки [3, 20, 21]. Семейство рецепторов Notch и сопряженный сигнальный путь являются важными модуляторами дихотомии Т-клеток и активации эффекторной функции пула периферических Т-лимфоцитов, опосредующих клеточный ответ [4, 13, 22]. Ведущее положение в функционировании сигнального каскада Notch занимает фермент γ -секретаза, который с помощью протеолитического высвобождения внутриклеточного домена рецептора – NICD влияет на активацию транскрипции генов-мишеней, регулирующих дифференцировку клеток [19, 21]. Ингибирование передачи сигналов Notch рассматривают в качестве потенциального патогенетического подхода при онкологических [10, 18], нейродегенеративных [5, 14] и некоторых инфекционных [4, 13] заболеваниях. Одним из активно исследуемых ингибиторов γ -секретазы является DAPT (N-[N-(3,5-Difluorophenacetyl)-L-alanyl]-S-phenylglycine t-butyl ester – N-[N-(3,5- дифторфенацетил)-L-аланил]-S-фенилглицин трет-бутиловый эфир).

Цель исследования

Оценить модулирующее влияние сигнального пути Notch на дифференцировку Th1- и Th2-лимфоцитов в условиях *in vitro* у больных с инфильтративным туберкулезом легких.

Материалы и методы

В исследование включено 14 пациентов с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (ТЛ) (9 мужчин и 5 женщин, средний возраст $46,5 \pm 7,49$ лет), проходивших стационарное лечение в

ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр». Постановку диагноза осуществляли врачи медицинского центра. В зависимости от чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным лекарственным препаратам больные были разделены на 2 группы: 1 группа ($n=8$) – пациенты, выделяющие МБТ, чувствительные к изониазиду и рифампицину; 2 группа ($n=6$) – пациенты, выделяющие МБТ, устойчивые как минимум к изониазиду и рифампицину. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту.

Материалом для исследования служила цельная периферическая кровь, взятая до начала применения противотуберкулезных препаратов. Мононуклеарные лейкоциты выделяли из крови методом градиентного центрифугирования ($\rho=1,077$ г/мл). В инкубационную среду вносили антигены (АГ) микобактерий туберкулеза – CFP10-ESAT6 (препарат Диаскинтест, Generium, Россия) в дозе 10 мкг/мл. Концентрация вносимых в инкубационную среду АГ была подобрана экспериментально с помощью МТТ-теста. В комбинации с CFP10-ESAT6 вносили ингибитор γ -секретазы (DAPT, «Tocris Bioscience», Великобритания) в дозах 5 мкМ/л и 10 мкМ/л, который предварительно растворяли в 0,1% растворе диметилсульфоксида (ДМСО) («Sigma-Aldrich», США). В исследуемых концентрациях ДМСО и ингибитор γ -секретазы не оказывали токсического действия на клетки в условиях *in vitro*. Клетки культивировали в полной питательной среде RPMI-1640 с L-глутамином (ООО «БиолоТ», Россия) в CO $_2$ -инкубаторе в газовой смеси, содержащей 5% CO $_2$, при 37°C в течение 72 ч. Типирование Th1- и Th2-лимфоцитов проводили методом проточной цитофлуориметрии путем определения экспрессии поверхностного рецептора CD4 (FITC, «BD Biosciences», США) и внутриклеточных транскрипционных факторов – T-bet (Alexa Fluor 405, «R&D Systems Inc», США) (Th1) и GATA-3 (PerCP-eFluor 710, «BD Biosciences», США) (Th2).

При обработке результатов использовали пакеты прикладных статистических программ IBM SPSS statistics 25. Соответствие данных нормальному распределению проверяли с использованием теста Шапиро–Уилка. Поскольку количественные параметры в группах исследования не относились к нормальному распределению, в качестве средневыборочных характеристик использовали медиану (Me) и 1-й, 3-й квартили (Q1 и Q3). Для оценки статистической значимости различий количественных показателей между исследуемыми выборками использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для оценки значимости различий зависимых данных внутри группы использовали критерий Уилкоксона. За уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

В качестве одного из факторов неэффективности антигенспецифического иммунного ответа при туберкулезе легких рассматривают иммунный дисбаланс с поляризацией в сторону Th2-зависимых реакций [16, 17]. Антитела, образующиеся в результате кооперации Th2- и В-лимфоцитов, наиболее эффективны против внеклеточных патогенов [7, 11, 21]. Вместе с тем некоторые антитело-зависимые иммунные реакции (опсонизация, активация комплемента, антителозависимая клеточная цитотоксичность) могут быть потенциально эффективными против микобактерий. Так, антителоопосредованный фагоцитоз способствует фаголизосомальному слиянию, препятствуя тем самым выживанию микобактерий в макрофагах [2]. Основу формирования противотуберкулезного иммунитета представляет популяция Th1-лимфоцитов, принимающая участие в активации макрофагов и CD8⁺

Таблица 1. Содержание Th1- и Th2-лимфоцитов в периферической крови по исследуемым группам

Table 1. The count of Th1 and Th2 lymphocytes in peripheral blood in studied groups

Условия культивирования клеток in vitro	% от общего числа лимфоцитов Me (Q1–Q3)		
	Здоровые доноры	1 группа	2 группа
Th1-лимфоциты			
Интактная культура	1,25 (1,12–1,37)	2,38 (2,33–2,41) $p_1 < 0,001$	2,36 (2,27–2,43) $p_1 < 0,001$
С добавлением АГ	1,30 (1,18–1,42) $p_2 = 0,012$	2,40 (2,38–2,47) $p_1 < 0,001$	2,50 (2,49–2,5) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,005$ $p_4 = 0,032$
С добавлением АГ и DAPT (5 мкМ/л)	1,37 (1,21–1,44)	2,40 (3,38–2,46) $p_1 < 0,001$	2,46 (2,44–2,47) $p_1 < 0,001$
С добавлением АГ и DAPT (10 мкМ/л)	1,95 (1,7–2,04) $p_3 = 0,043$	2,48 (2,43–2,49) $p_1 < 0,001$	2,74 (2,71–2,78) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,043$ $p_4 = 0,032$
Th2-лимфоциты			
Интактная культура	1,04 (0,99–1,01)	2,48 (2,39–2,49) $p_1 < 0,001$	2,57 (2,54–2,57) $p_1 < 0,001$
С добавлением АГ	1,12 (1,08–1,14) $p_2 = 0,012$	2,49 (2,41–2,51) $p_1 < 0,001$	2,63 (2,61–2,64) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,005$ $p_4 = 0,032$
С добавлением АГ и DAPT (5 мкМ/л)	0,91 (0,82–0,98) $p_3 = 0,012$	2,47 (2,38–2,5) $p_1 < 0,001$	2,58 (2,54–2,59) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,043$
С добавлением АГ и DAPT (10 мкМ/л)	0,68 (0,63–0,72) $p_3 = 0,043$	1,94 (1,92–2,01) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,043$	2,19 (2,17–2,21) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,043$ $p_4 = 0,032$

Примечание: здесь и в табл. 2 p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров; p_2 – в интактной культуре; p_3 – при стимуляции антигенами (АГ); p_4 – у больных 1 группы; АГ - CFP10-ESAT6; DAPT – N-[N-(3,5-Difluorophenacetyl)-L-alanyl]-S-phenylglycine t-butyl ester – N-[N-(3,5-дифторфенацетил)-L-аланил]-S-фенилглицин трет-бутиловый эфир.

Т-клеток, ограничивающих репликацию возбудителя и обеспечивающих киллинг инфицированных клеток с последующей элиминацией персистирующих в фагосомах микобактерий [6, 9, 16].

Анализ полученных результатов показал, что у больных 1 и 2 группы количество Th1- и Th2-лимфоцитов в интактной культуре превышало аналогичные показатели контрольной группы в 1,9 ($p_1 < 0,001$) и 2,4 ($p_1 < 0,001$) раза соответственно (табл. 1). Повышение числа исследуемых популяций лимфоцитов свидетельствует об активации как клеточно-эффекторного, так и гуморального звена иммунитета в ответ на внедрение антигенов МБТ. При этом имеющаяся у больных 1 и 2 групп тенденция к относительному преобладанию Th2- над Th1-лимфоцитами (положительный Th2-отбор) может предрасполагать к неблагоприятному течению туберкулезного процесса.

Стимуляция клеток антигенами микобактерий туберкулеза CFP10-ESAT6 сопровождалась статистически значимым увеличением числа Th1- и Th2-лимфоцитов только у пациентов 2 группы ($p_2 = 0,005$) и здоровых добровольцев ($p_2 = 0,012$) (табл. 1). Рекombинантный белок ESAT-6 - CFP10 – аналог специфических антигенов клинически значимых МБТ предназначен для оценки клеточно-опосредованного иммунного ответа на микобактерии туберкулеза. У здоровых доноров увеличение числа Th1и Th2 лимфоцитов при добавлении в инкубационную среду белка CFP10 - ESAT-6 является проявлением физиологической реакции клеток на антигенную стимуляцию в условиях in vitro. Более значительное повышение количества Th1- и Th2-лимфоцитов, отмеченное у больных 2 группы ($p_1 < 0,001$), указывает на гиперергическую реакцию и свидетельствует о сенсибилизации клеток к АГ микобактерий туберкулеза. Отсутствие ответной реакции клеток от больных 1 группы при стимуляции бактериальными антигенами может быть обусловлено гипоекспрессией молекул костимуляции (CD28), а также нарушением процессов сигнальной трансдукции.

Добавление к антиген-стимулированным клеткам больных 1 и 2 групп и здоровых доноров ингибитора γ -секретазы (DAPT) в концентрации 5 мкМ/л не приводило к статистически значимым изменениям количества исследуемых популяций (табл. 1). С увеличением концентрации DAPT до 10 мкМ/л у пациентов 2 группы и здоровых доноров регистрировалось повышение числа Th1-лимфоцитов ($p_3 = 0,043$) и, напротив, уменьшение количества Th2-лимфоцитов ($p_3 = 0,043$) (табл. 1). У больных 1 группы добавление в инкубационную среду антигенов CFP10-ESAT6 и DAPT (в концентрации 10 мкМ/л) сопровождалось только снижением числа Th2-лимфоцитов (табл. 1). Повышение числа Th1-лимфоцитов, установленное у больных 2 группы, при культивировании клеток с ингибитором γ -секретазы и АГ показывает, что подавление сигнального пути Notch может способ-

ствовать усилению клеточно-эффекторных реакций, обеспечивающих элиминацию микобактерий туберкулеза.

Сравнительный анализ результатов показал, что у пациентов 2 группы при добавлении в инкубационную среду антигенов CFP10-ESAT6 или антигенов CFP10-ESAT6 и DART (в концентрации 10 мкМ/л) число Th1 и Th2 лимфоцитов было выше ($p_4=0,032$), чем у больных 1 группы (табл. 1).

Расчет индекса соотношения популяций лимфоцитов Th1/Th2 позволил установить статистически значимые различия только для параметров, полученных в условиях инкубации мононуклеарных лейкоцитов с АГ и DART (в концентрации 10 мкМ/л). Подавление сигнального пути Notch приводило к повышению индекса Th1/Th2 относительно такового при стимуляции АГ во всех группах сравнения ($p_3=0,043$). У больных 1 и 2 групп показатели Th1/Th2 статистически значимо не различались и в среднем были в 2,3 раза ($p_1=0,003$) ниже, чем у здоровых доноров (табл. 2).

Закключение

Полученные результаты изменения количества Th1- и Th2-лимфоцитов и соотношения Th1/Th2 при добавлении к суспензионной культуре клеток ингибитора γ -секретазы в дозе 10 мкМ/л свидетель-

Таблица 2. Соотношение популяций Th1/Th2 в исследуемых группах

Table 2. The ratio of Th1/Th2 populations in studied groups

Условия культивирования клеток in vitro	Th1/Th2; Ме (Q1–Q3)		
	Здоровые доноры	1 группа	2 группа
Исходный	1,20 (1,13–1,25)	0,96 (0,96–0,97)	0,92 (0,89–0,95)
При стимуляции АГ	1,16 (1,09–1,24)	0,96 (0,98–0,99)	0,95 (0,94–0,95)
При добавлении АГ и DART (10 мкМ/л)	2,88 (2,68–2,82) $p_2 = 0,012$ $p_3 = 0,012$	1,28 (1,24–1,27) $p_1 = 0,003$ $p_2 = 0,043$ $p_3 = 0,043$	1,25 (1,25–1,26) $p_1 = 0,003$ $p_2 = 0,043$ $p_3 = 0,043$

ствуют о значительной модулирующей роли сигнального пути Notch в определении направления их дифференцировки. Уменьшение доли Th2-лимфоцитов и увеличение индекса Th1/Th2, отмеченное у больных с сохранением лекарственной чувствительности к изониазиду и рифампицину (1 группа) и с наличием лекарственной устойчивости к этим препаратам (2 группа) при подавлении молекулярного каскада Notch, свидетельствует о возможности коррекции числа и функциональной активности Th2-лимфоцитов. Изменения соотношения субпопуляций лимфоцитов при помощи ингибитора γ -секретазы указывает на значение сигнального каскада Notch как потенциально важной мишени патогенетической терапии туберкулеза легких.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чурина Е. Г., Попова А. В., Уразова О. И., Патышева М. Р., Колобовникова Ю. В., Чумакова С. П. Экспрессия сквенджер-рецепторов CD163, CD204 и CD206 на макрофагах у больных туберкулезом легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 140–149. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-140-149>

2. Abebe F. Synergy between Th1 and Th2 responses during *Mycobacterium tuberculosis* infection: A review of current understanding // Int. Rev. Immunol. – 2019. – Vol. 38, № 4. – P. 172–179. <https://doi.org/10.1080/08830185.2019.1632842>

3. Burt P, Peine M., Peine C., Borek Z., Serve S., Floßdorf M., Hegazy A. N., Höfer T., Löhning M., Thurley K. Dissecting the dynamic transcriptional landscape of early T helper cell differentiation into Th1, Th2, and Th1/2 hybrid cells // Front. Immunol. – 2022. – № 13. – P. 928018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.928018>

4. Dua B., Upadhyay R., Natrajan M., Arora M., Kithiganahalli Narayanaswamy B., Joshi B. Notch signaling induces lymphoproliferation, T helper cell activation and Th1/Th2 differentiation in leprosy // Immunol. Lett. – 2019. – № 207. – P. 6–16. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.01.003>

5. Kapoor A., Nation D. A. Role of Notch signaling in neurovascular aging and Alzheimer’s disease // Semin. Cell Dev. Biol. – 2021. – № 116. – P. 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.12.011>

6. Kathamuthu G. R., Sridhar R., Baskaran D., Babu S. Dominant expansion of CD4⁺, CD8⁺ T and NK cells expressing Th1/Tc1/Type 1 cytokines in culture-positive lymph node tuberculosis // PLoS One. – 2022. – Vol. 17, № 5. – P. e0269109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269109>

7. Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease // Altern. Med. Rev. – 2003. – Vol. № 3. – P. 223–46.

REFERENCES

1. Churina E. G., Popova A. V., Urazova O. I., Patysheva M. R., Kolobovnikova Yu. V., Chumakova S. P. Expression of scavenger receptors CD163, CD204, and CD206 on macrophages in patients with pulmonary tuberculosis. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2022, vol. 21, no. 4, pp. 140–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-140-149>

2. Abebe F. Synergy between Th1 and Th2 responses during *Mycobacterium tuberculosis* infection: A review of current understanding. *Int. Rev. Immunol.*, 2019, vol. 38, no. 4, pp. 172–179. <https://doi.org/10.1080/08830185.2019.1632842>

3. Burt P, Peine M., Peine C., Borek Z., Serve S., Floßdorf M., Hegazy A. N., Höfer T., Löhning M., Thurley K. Dissecting the dynamic transcriptional landscape of early T helper cell differentiation into Th1, Th2, and Th1/2 hybrid cells. *Front. Immunol.*, 2022, no. 13, pp. 928018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.928018>

4. Dua B., Upadhyay R., Natrajan M., Arora M., Kithiganahalli Narayanaswamy B., Joshi B. Notch signaling induces lymphoproliferation, T helper cell activation and Th1/Th2 differentiation in leprosy. *Immunol. Lett.*, 2019, no. 207, pp. 6–16. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.01.003>

5. Kapoor A., Nation D. A. Role of Notch signaling in neurovascular aging and Alzheimer’s disease. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2021, no. 116, pp. 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.12.011>

6. Kathamuthu G. R., Sridhar R., Baskaran D., Babu S. Dominant expansion of CD4⁺, CD8⁺ T and NK cells expressing Th1/Tc1/Type 1 cytokines in culture-positive lymph node tuberculosis. *PLoS One*, 2022, vol. 17, no. 5, pp. e0269109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269109>

7. Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern. Med. Rev.*, 2003, vol. no. 3, pp. 223–46.

8. Kononova T. E., Urazova O. I., Novitskii V. V., Esimova I. E., Churina E. G. Subpopulation structure of IFN γ -producing T lymphocytes in patients with pulmonary tuberculosis // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2018. – Vol. 165, № 3. – P. 311–314. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4157-z>
9. Li G., Yang F., He X., Liu Z., Pi J., Zhu Y., Ke X., Liu S., Ou M., Guo H., Zhang Z., Zeng G., Zhang G. Anti-tuberculosis (TB) chemotherapy dynamically rescues Th1 and CD8 $^{+}$ T effector levels in Han Chinese pulmonary TB patients // *Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 22, № 3. – P. 119–126. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2019.10.001>
10. Lim J. S., Ibaseta A., Fischer M. M., Cancilla B., O'Young G., Cristea S., Luca V. C., Yang D., Jahchan N. S., Hamard C., Antoine M., Wislez M., Kong C., Cain J., Liu Y. W., Kapoun A. M., Garcia K. C., Hoey T., Murriel C. L., Sage J. Intratumoural heterogeneity generated by Notch signalling promotes small-cell lung cancer // *Nature*. – 2017. – Vol. 545, № 7654. – P. 360–364. <https://doi.org/10.1038/nature22323>
11. Maglione P. J., Chan J. How B cells shape the immune response against *Mycobacterium tuberculosis* // *Eur. J. Immunol.* – 2009. – Vol. 39, № 3. – P. 676–86. <https://doi.org/10.1002/eji.200839148>
12. Mayer-Barber K. D., Barber D. L. Innate and Adaptive Cellular Immune Responses to *Mycobacterium tuberculosis* Infection // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2015. – Vol. 5, № 12. – P. a018424. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018424>
13. Neal L. M., Qiu Y., Chung J., Xing E., Cho W., Malachowski A. N., Sandy-Sloat A. R., Osterholzer J. J., Maillard I., Olszewski M. A. T Cell-Restricted Notch Signaling Contributes to Pulmonary Th1 and Th2 Immunity during *Cryptococcus neoformans* Infection // *J. Immunol.* – 2017. – Vol. 199, № 2. – P. 643–655. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601715>
14. Perna A., Marathe S., Dreos R., Falquet L., Akarsu Egger H., Auber L. A. Revealing NOTCH-dependencies in synaptic targets associated with Alzheimer's disease // *Mol. Cell Neurosci.* – 2021. – № 115. – P. 103657. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2021.103657>
15. Ravesloot-Chávez M. M., Van Dis E., Stanley S. A. The Innate Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis* Infection // *Annu. Rev. Immunol.* – 2021. – № 39. – P. 611–637. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-093019-010426>
16. Santos J. H. A., Bühner-Sékula S., Melo G. C., Cordeiro-Santos M., Pimentel J. P. D., Gomes-Silva A., Costa A. G., Saraceni V., Da-Cruz A. M., Lacerda M. V. G. *Ascaris lumbricoides* coinfection reduces tissue damage by decreasing IL-6 levels without altering clinical evolution of pulmonary tuberculosis or Th1/Th2/Th17 cytokine profile // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* – 2019. – № 52. – P. e20190315. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0315-2019>
17. Sha S., Shi X., Deng G., Chen L., Xin Y., Ma Y. *Mycobacterium tuberculosis* Rv1987 induces Th2 immune responses and enhances *Mycobacterium smegmatis* survival in mice // *Microbiol. Res.* – 2017. – № 197. – P. 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2017.01.004>
18. Sharif A., Shaji A., Chammaa M., Pawlik E., Fernandez-Valdivia R. Notch Transduction in Non-Small Cell Lung Cancer // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 16. – P. 5691. <https://doi.org/10.3390/ijms21165691>
19. Siebel C., Lendahl U. Notch Signaling in Development, Tissue Homeostasis, and Disease. *Physiol Rev.* – 2017. – Vol. 97, № 4. – P. 1235–1294. <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2017>
20. Urazova O. I., Churina E. G., Hasanova R. R., Novitskiy V. V., Poletika V. S. Association between polymorphisms of cytokine genes and secretion of IL-12P70, IL-18, and IL-27 by dendritic cells in patients with pulmonary tuberculosis // *Tuberculosis*. – 2019. – Vol. 115. – P. 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.02.003>
21. Verma N. K., Fazil M. H., Ong S. T., Chalasani M. L., Low J. H., Kottaiswamy A. P. P., Kizhakeyil A., Kumar S., Panda A. K., Freeley M., Smith S. M., Boehm B. O., Kelleher D. LFA-1/ICAM-1 ligation in human T cells promotes Th1 polarization through a GSK3 β signaling-dependent Notch pathway // *J. Immunol.* – 2016. – Vol. 197, № 1. – P. 108–118. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501264>
22. Vijayaraghavan J., Osborne B. A. Notch and T Cell Function – A Complex Tale // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2018. – № 1066. – P. 339–354. https://doi.org/10.1007/978-3-319-89512-3_17
8. Kononova T. E., Urazova O. I., Novitskii V. V., Esimova I. E., Churina E. G. Subpopulation structure of IFN γ -producing T lymphocytes in patients with pulmonary tuberculosis. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2018, vol. 165, no. 3, pp. 311–314. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4157-z>
9. Li G., Yang F., He X., Liu Z., Pi J., Zhu Y., Ke X., Liu S., Ou M., Guo H., Zhang Z., Zeng G., Zhang G. Anti-tuberculosis (TB) chemotherapy dynamically rescues Th1 and CD8 $^{+}$ T effector levels in Han Chinese pulmonary TB patients. *Microbes Infect.*, 2020, vol. 22, no. 3, pp. 119–126. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2019.10.001>
10. Lim J. S., Ibaseta A., Fischer M. M., Cancilla B., O'Young G., Cristea S., Luca V. C., Yang D., Jahchan N. S., Hamard C., Antoine M., Wislez M., Kong C., Cain J., Liu Y. W., Kapoun A. M., Garcia K. C., Hoey T., Murriel C. L., Sage J. Intratumoural heterogeneity generated by Notch signalling promotes small-cell lung cancer. *Nature*, 2017, vol. 545, no. 7654, pp. 360–364. <https://doi.org/10.1038/nature22323>
11. Maglione P. J., Chan J. How B cells shape the immune response against *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Immunol.*, 2009, vol. 39, no. 3, pp. 676–86. <https://doi.org/10.1002/eji.200839148>
12. Mayer-Barber K. D., Barber D. L. Innate and Adaptive Cellular Immune Responses to *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2015, vol. 5, no. 12, pp. a018424. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018424>
13. Neal L. M., Qiu Y., Chung J., Xing E., Cho W., Malachowski A. N., Sandy-Sloat A. R., Osterholzer J. J., Maillard I., Olszewski M. A. T Cell-Restricted Notch Signaling Contributes to Pulmonary Th1 and Th2 Immunity during *Cryptococcus neoformans* Infection. *J. Immunol.*, 2017, vol. 199, no. 2, pp. 643–655. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601715>
14. Perna A., Marathe S., Dreos R., Falquet L., Akarsu Egger H., Auber L. A. Revealing NOTCH-dependencies in synaptic targets associated with Alzheimer's disease. *Mol. Cell Neurosci.*, 2021, no. 115, pp. 103657. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2021.103657>
15. Ravesloot-Chávez M. M., Van Dis E., Stanley S. A. The Innate Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Annu. Rev. Immunol.*, 2021, no. 39, pp. 611–637. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-093019-010426>
16. Santos J. H. A., Bühner-Sékula S., Melo G. C., Cordeiro-Santos M., Pimentel J. P. D., Gomes-Silva A., Costa A. G., Saraceni V., Da-Cruz A. M., Lacerda M. V. G. *Ascaris lumbricoides* coinfection reduces tissue damage by decreasing IL-6 levels without altering clinical evolution of pulmonary tuberculosis or Th1/Th2/Th17 cytokine profile. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2019, no. 52, pp. e20190315. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0315-2019>
17. Sha S., Shi X., Deng G., Chen L., Xin Y., Ma Y. *Mycobacterium tuberculosis* Rv1987 induces Th2 immune responses and enhances *Mycobacterium smegmatis* survival in mice. *Microbiol. Res.*, 2017, no. 197, pp. 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2017.01.004>
18. Sharif A., Shaji A., Chammaa M., Pawlik E., Fernandez-Valdivia R. Notch Transduction in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 16, pp. 5691. <https://doi.org/10.3390/ijms21165691>
19. Siebel C., Lendahl U. Notch Signaling in Development, Tissue Homeostasis, and Disease. *Physiol Rev.*, 2017, vol. 97, no. 4, pp. 1235–1294. <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2017>
20. Urazova O. I., Churina E. G., Hasanova R. R., Novitskiy V. V., Poletika V. S. Association between polymorphisms of cytokine genes and secretion of IL-12P70, IL-18, and IL-27 by dendritic cells in patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis*, 2019, vol. 115, pp. 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.02.003>
21. Verma N. K., Fazil M. H., Ong S. T., Chalasani M. L., Low J. H., Kottaiswamy A. P. P., Kizhakeyil A., Kumar S., Panda A. K., Freeley M., Smith S. M., Boehm B. O., Kelleher D. LFA-1/ICAM-1 ligation in human T cells promotes Th1 polarization through a GSK3 β signaling-dependent Notch pathway. *J. Immunol.*, 2016, vol. 197, no. 1, pp. 108–118. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501264>
22. Vijayaraghavan J., Osborne B. A. Notch and T Cell Function – A Complex Tale. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2018, no. 1066, pp. 339–354. https://doi.org/10.1007/978-3-319-89512-3_17

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ
634034, Россия, г. Томск, ул. Учебная, д. 39*

Санина Алина Евгеньевна

*Аспирант кафедры патофизиологии
Тел: +7 (999) 177-43-03
E-mail: beresneva0307@gmail.com*

Серебрякова Валентина Александровна

*Доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры фармакологии
Тел: +7 (913) 118-18-78
E-mail: serebryakova-val@mail.ru*

Уразова Ольга Ивановна

*Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН, зав. кафедрой патофизиологии,
профессор кафедры комплексной информационной
безопасности электронно-вычислительных систем
ФГБОУ ВО «ТГУСУР»
Тел: +7 (903) 913-14-83
E-mail: urazova72@yandex.ru*

Гаджиев Алибей Агалар оглы

*Студент лечебного факультета
Тел: +7 (923) 441-55-12
E-mail: alibey050199@yandex.ru*

Кононова Татьяна Евгеньевна

*Кандидат медицинских наук,
доцент кафедры патофизиологии
Тел: +7 (923) 403-80-05
E-mail: kononova.te@gmail.com*

*ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический
медицинский центр» МЗ РФ
634009, Россия, г. Томск, ул. Розы Люксембург, д.17*

Степанова Екатерина Петровна

*Заведующая отделением
для больных туберкулезом органов дыхания
Тел: +7 (906) 950-70-84
E-mail: stepanovaEP@stoptb.tomsk.ru*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Siberian State Medical University,
Russian Ministry of Health
39, Uchebnaya St., Tomsk, Russia, 634034*

Anna E. Sanina

*Post Graduate Student of Pathophysiology Department
Phone: +7 (999) 177-43-03
Email: beresneva0307@gmail.com*

Valentina A. Serebryakova

*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Professor of Pharmacology Department
Phone: +7 (913) 118-18-78
Email: serebryakova-val@mail.ru*

Olga I. Urazova

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent
Member of RAS, Head of Pathophysiology Department,
Professor of Department of Integrated Information Security
of Electronic Computing System, Tomsk State University
of Control Systems and Radioelectronics
Phone: +7 (903) 913-14-83
Email: urazova72@yandex.ru*

Alibey A. Gadzhiev

*Student of General Medicine Department
Phone: +7 (923) 441-55-12
Email: alibey050199@yandex.ru*

Tatyana E. Kononova

*Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Pathophysiology Department
Phone: +7 (923) 403-80-05
Email: kononova.te@gmail.com*

*Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center,
Russian Ministry of Health
17, Rozy Luxemburg St., Tomsk, Russia, 634009*

Ekaterina P. Stepanova

*Head of Respiratory
Tuberculosis Department
Phone: +7 (906) 950-70-84
Email: stepanovaEP@stoptb.tomsk.ru*

Поступила 25.02.2023

Submitted as of 25.02.2023